

Alteraciones tiroideas durante el uso de Interferón alfa

Mariana C. López, Hugo Niepomnische

División Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Glánd Tir Paratir 2009; (18): 21-23

Resumen

Los IFN bloquean parcial o totalmente las infecciones por virus, la proliferación celular, y modulan la respuesta inmune. Entre sus efectos adversos destacamos la alteración de la función tiroidea, siendo lo más frecuente el hipotiroidismo, con un cociente de 4:1 comparado con hipertiroidismo. Este último puede ser tipo Graves o por destrucción tisular.

Los factores de riesgo para la disfunción tiroidea incluyen: género femenino, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y auto-anticuerpos, especialmente ATPO. La evaluación tiroidea y su seguimiento, en aquellos pacientes bajo IFN, es compleja y no se ha consensuado hasta la actualidad qué estudios solicitar ni cuándo realizar los mismos.

Palabras clave: Interferón α , tiroides, hipotiroidismo

Summary

THYROID DISEASE DURING INTERFERON ALPHA TREATMENT

The IFNs block partially or totally the infections by virus, the cellular proliferation, and modulate the immune response. Several studies have examined the incidence of dysthyroidism in HCV-positive patients on antiviral treatments with IFN, finding different results, being the most frequent hypothyroidism, with a relation of 4:1 compared with hyperthyroidism. The prevalence range is broad reflecting the differences in the definition of «thyroid dysfunction». Some are biochemical and others clinically based.

The predictive factors are female gender, family background and positive anti-TPO antibodies before onset of treatment. The evaluation of those patients under IFN is complex, and there is no agreement on which lab tests should be asked for, until the present time.

Key words: interferon alpha, thyroid, hypothyroidism

Introducción

El uso de inmuno moduladores y antivirales, del tipo de los interferones, ha dado un avance terapéutico en el tratamiento de las hepatitis crónicas de etiología viral (por virus B y C). Sin embargo, éstos no están exentos de múltiples efectos secundarios tales como síntomas pseudo gripales, diarreas autolimitadas, insomnio, mialgias, febrícula, pérdida de peso, anorexia, aumento de infecciones bacterianas, depresión medular (trombocitopenia y leucopenia) y fenómenos autoinmunes, entre los que deben incluirse las alteraciones tiroideas¹.

Estos fármacos también se utilizan para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas (leucemias, linfomas), melanoma, tumores carcinoides, micosis fungoide y carcinoma renal.

El interferón alfa es un fármaco cuyo mecanismo de acción consiste en modificar la respuesta biológica del organismo por medio de la alteración en la síntesis de ARN y ADN. También inhibe la replicación vírica y suprime la proliferación celular; derivándose, por tanto, una actividad antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora².

Los efectos secundarios del tratamiento pueden ser:

- Agudos: similares a un cuadro gripal que cede espontáneamente en 24 hs. Son más frecuentes al inicio del tratamiento y con dosis altas; mejoran con paracetamol.

Recibido para publicación: 21/05/09

Aceptado: 07/07/09

Correspondencia: Mariana Lopez

HCJSM.CABA. Tel 011-59508828/26

macelopez@gmail.com

- Crónicos: suelen aparecer tras varias semanas o meses de tratamiento mantenido y consisten en anorexia, fatiga, pérdida de peso, náuseas y vómitos, depresión, alopecia. También puede provocar la exacerbación de enfermedades autoinmunes, como lupus, enfermedad tiroidea o artritis reumatoide. A veces estos cuadros revierten con la disminución de la dosis o la interrupción de tratamiento³.

Disfunción tiroidea

Durante el tratamiento de la hepatitis crónica, el interferón alfa es capaz de inducir disfunción tiroidea: el hipotiroidismo es más común que el hipertiroidismo. Los síntomas clínicos varían desde muy leves hasta mostrar manifestaciones severas de la enfermedad tiroidea. Esta disfunción puede remitir después de discontinuar el tratamiento con interferón o permanecer de manera crónica.

El hipotiroidismo es fácilmente controlable con levotiroxina. El hipertiroidismo puede ser tipo Graves o por tiroiditis destructiva y el tratamiento es específico en cada caso.

La disfunción tiroidea no se asocia a la cantidad de IFN α recibido, pero si al tiempo de tratamiento: cuanto más prolongado sea este último, mayor probabilidad de aparición de patología tiroidea⁴.

Se desconoce si el déficit de ingesta de yodo, en zonas carentes del mismo, influye sobre la prevalencia de esta afección.

Epidemiología

En los diferentes estudios el nivel de prevalencia descrito es muy variado, esto refleja la diferencia en la definición, en cada estudio, de lo que se denomina «patología tiroidea» algunos se basan en las manifestaciones clínicas, otros en la bioquímica –con o sin Acs–. Es por ello que la real incidencia-prevalencia de patología tiroidea asociada al tratamiento con interferón alfa es aún desconocida, aunque la frecuencia oscila entre el 2,5 y el 10% según las series, en pacientes con hepatitis crónica³. Estas frecuencias aún alcanzan valores más altos, del 15 al 45%, en pacientes con neoplasias que también siguieron tratamiento con interferón³.

En el desarrollo de dicha disfunción se han implicado fenómenos de índole autoinmune,

aunque los mecanismos de acción precisos están todavía en discusión.

La incidencia es mucho mayor en mujeres y en pacientes con anticuerpos positivos (ATPO) antes de la iniciación de la terapia. A su vez, la aparición de la enfermedad tiroidea es mucho más alta en los portadores de hepatitis C que en aquellos con hepatitis B.

En la hepatitis C, la interpretación de estos datos es más compleja por el hecho de que esta enfermedad por sí misma se asocia a desórdenes de tipo autoinmune, y más del 20% de los pacientes presentan anticuerpos antitiroideos circulantes, previo al inicio del tratamiento con interferón⁴.

En las series más grandes, multicéntricas, en los pacientes con hepatitis C que fueron tratados con este agente, menos del 2% desarrollaron alteraciones tiroideas sintomáticas. Esta incidencia, sin embargo, se halla subestimada, ya que no hubo vigilancia periódica de la función tiroidea, por lo cual los síntomas relacionados pudieron haberse mal interpretado o perdido.

En las series en las que se monitorizó en forma regular la actividad tiroidea, se halló que los desórdenes funcionales de esta glándula se desarrollaban en el 4% al 14% de los pacientes durante la terapia con interferón alfa, porcentaje mucho mayor si se incluyen además los casos en los que se desarrollan anticuerpos antitiroideos circulantes.

En pacientes con hepatitis C crónica, se debe hacer un estudio del tiroides antes de iniciar el tratamiento con el IFN-alfa, incluyendo un examen clínico, de TSH y anticuerpos antitiroideos.

En pacientes con tumores carcinoides o cáncer de mama la incidencia de alteración de la función tiroidea durante el tratamiento con interferón puede ser muy alta, generalmente del 20% al 30%, y se reportó hasta una incidencia del 50%. El desarrollo de anticuerpos anti tiroideos o incremento de títulos de dichos anticuerpos ha sido observado durante el tratamiento con interferón alfa, sugiriendo la existencia de mecanismo inmunológico en su fisiopatología⁴.

La curación espontánea de los pacientes con problemas tiroideos, producidos por el tratamiento con IFN-alfa, acontece en más de la mitad de los casos al retirar el tratamiento⁵.

Los *factores de riesgo*, para presentar una dis-

función tiroidea en los pacientes con hepatitis C y en tratamiento con IFN-alfa, son los siguientes:

- a) sexo femenino
- b) altas dosis de IFN-alfa durante un período largo
- c) asociación con inmunoterapia
- d) anticuerpos antitiroideos positivos previamente, o durante el tratamiento.

El hipotiroidismo es más frecuente en los pacientes que tienen terapia combinada de IFN-alfa y ribavirina (en comparación con IFN- α solamente). La fisiopatología no está clara pero podría estar relacionado con un efecto inhibitorio directo del IFN sobre los tirocitos, alterando la hormonogénesis y la secreción de T_4 ⁵.

Otro postulado es la existencia de inmunestimulación en presencia de infección de la hepatitis C con activación de linfocitos y de células *naturall killers* con producción creciente de factor de necrosis tumoral, y otras citocinas. Todos conducen al desarrollo de auto-anticuerpos contra la tiroides con destrucción tisular e hipotiroidismo, en individuos genéticamente susceptibles⁴.

En el hipertiroidismo secundario a la terapia con interferón, en el caso de tratarse de una tiroiditis destructiva, debe realizarse tratamiento sintomático con beta bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos y/o corticoides; y si fuera del tipo Graves se optará entre metimazol o radioyodo. En el último caso, se debe suspender el IFN hasta normalizar la función tiroidea y luego puede reiniciarse⁴.

El seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con IFN α se realiza habitualmente en base a juicio personal del médico a cargo, por la inexistencia de guías de consenso sobre el mismo.

En el trabajo publicado por Carella y colaboradores, en el *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* proponen evaluar basalmente, en todos los pacientes que recibirán IFN α , a la TSH, T_4 libre, ATG y ATPO, dejando abierta la necesidad o no de realizar ecografía tiroidea. Si hubiera alteración tiroidea, realizar tratamiento de la misma y posponer el inicio del IFN hasta después de lograr el eutiroidismo.

Durante el tratamiento, reevaluar TSH de manera trimestral y solo pedir T_4 y T_3 si hubiera manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, o si la TSH estuviera suprimida⁴.

Conclusión

Se recomienda el monitoreo de la función tiroidea y la determinación de anticuerpos antes del tratamiento con interferón alfa y durante el mismo, en aquellas patologías en las que se demostró una incidencia alta de disfunción tiroidea, como en la hepatitis C, cáncer de mama y tumor carcinoide; también en casos de tratamiento para la hepatitis B y neoplasias oncohematológicas con presencia de síntomas tiroideos. Se remarca, además, que la alteración tiroidea puede desaparecer o persistir al suspender el tratamiento con interferón, por ello siempre se debe evaluar la actividad tiroidea al culminar el tratamiento antiviral.

Bibliografía

1. Moncoucy X, Leymarie F: Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*, 2005 (29):339-345.
2. Danilowicz K, Daruich J, Cross G, Salvioi E: Thyroid disorders in haemophilic patients with chronic hepatitis C (HCV) under interferon alfa therapy. En Novelli JL., Sanchez A eds: *Glándulas Tiroideas y Paratiroideas*: Rosario, UNR Editora, 2007 (16):32-34.
3. Huy A, Tracey L, Robert G: The spectrum of thyroid dysfunction in an Australian hepatitis C population treated with combination Interferon- $\alpha 2\beta$ and Ribavirin. *BMC Endocrine Disorders*, 2005.
4. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti EI: Interferon-Related Thyroid Disease: Pathophysiological, Epidemiological and Clinical Aspects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89(8):3656-3661.
5. Pummel MF, Lauberg P: Interferon alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2003, 13(6):547-551.
6. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar Jimenez F, Vazquez R, Ocete E, Olea N, Salmeron J: Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med*, 1998, 158:1445-8.
7. Corssmit EP, Heyligenberg R, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA: Acute effects of interferon-alpha on thyroid hormone metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:3140-4.
8. Benelhadj S, Marcellin P, Castelnau C, Colas-Linhart N, Benhamou JP, Erlinger S: Incidence of dysthyroidism during interferon therapy in chronic hepatitis C. *Horm Res*, 1997, 48: 209-214.
9. Lowenstein A, Fainboim H, Schroeder T, Lutzky C, Reyes A: Tirotoxicosis en pacientes con tratamiento antiviral infectados con el virus C de hepatitis. SAEM 2003.